

Andrzej Dąbrowski

Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Nowości z *Digestive Disease Week* 2013 w Orlando

News from the Digestive Disease Week 2013 in Orlando

STRESZCZENIE

Na *Digestive Disease Week* 2013 w Orlando przedstawiono, w formie wykładów lub plakatów, wyniki ponad pięciu tysięcy badań oryginalnych, dotyczących postępów w dziedzinie gastroenterologii. Z wybranych przeze mnie nowości wynikają następujące wnioski, mające znaczenie w codziennej praktyce gastroenterologicznej:

1. Niedobór snu i zmęczenie endoskopisty znacznie zmniejszają wykrywalność gruczolaków w czasie kolonoskopii.
2. Stosowanie sedacji propofolem podawanym przez asystenta endoskopowego, pod nadzorem endoskopisty jest bardzo bezpieczne u pacjentów z ryzykiem małym do umiarkowanego ($ASA \leq 2$).
3. U chorych z podejrzeniem ostrego krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego ważniejsze od

pełnej kolonoskopii jest wyrównywanie zaburzeń krzepnięcia i leczenie chorób towarzyszących.

4. W polskiej populacji chorych z nieżyłakowym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, ciągły dożylny wlew omeprazolu (w dawce 8 mg/godz.) zapewnia lepszą kontrolę pH w żołądku niż dożylny bolus 40 mg tego leku co 12 godzin.

5. Lepsze efekty eradykacji *Helicobacter pylori* można uzyskać, podwajając dawkę inhibitora pompy protonowej i wydłużając czas terapii do 14 dni.

6. Probiotyki obecne w świetle jelita wpływają na pracę mózgu.

Gastroenterologia Kliniczna 2013, tom 5, nr 4, 145–151

Słowa kluczowe: endoskopia, *Helicobacter pylori*, krwawienie z przewodu pokarmowego, probiotyki, propofol

ABSTRACT

During the *Digestive Disease Week* 2013 in Orlando the results of more than five thousands new studies have been reported as lectures or posters, concerning progress in gastroenterology. The following conclusions have been drawn from selected novel studies having impact on the daily gastroenterological practice:

1. Endoscopist's sleep deficiency and fatigue significantly decreases adenoma detection ratio during the colonoscopy.
2. Endoscopist directed assistant administration of propofol sedation is very safe in patients with low to moderate risk ($ASA \leq 2$).
3. In patients with suspicion of acute lower gastrointestinal bleeding correction of coagulation defects and

treatment of comorbidity is more important than urgent colonoscopy.

4. In Polish population with upper gastrointestinal non-variceal bleeding, continuous intravenous infusion of omeprazole (in the dose 8 mg/hr) provides better control of intragastric pH than intravenous 40 mg bolus of this drug, every 12 hrs.

5. Better effects of *H. pylori* eradication can be achieved by doubling the dose of proton pump inhibitor and extending the therapy to 14 days.

6. Probiotics present in the gut lumen influence the brain activity.

Gastroenterologia Kliniczna 2013, tom 5, nr 4, 145–151

Key words: endoscopy, *Helicobacter pylori*, gastrointestinal bleeding, probiotics, propofol

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med.
Andrzej Dąbrowski
Klinika Gastroenterologii
i Chorób Wewnętrznych UM
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A,
15–276 Białystok
tel.: 85 746 82 34,
faks: 85 746 85 06
e-mail: adabrows@umb.edu.pl

WSTĘP

Jak każdego roku, konferencja *Digestive Disease Week* (DDW), której gospodarzem w 2013 roku było Orlando, zgromadziła najwybitniejszych specjalistów z dziedziny gastroenterologii z całego świata. W ciągu kilku dni jej trwania przedstawiono, w formie wykładów lub plakatów, wyniki ponad pięciu tysięcy badań oryginalnych, dotyczących postępów w dziedzinie gastroenterologii.

W bieżącym opracowaniu przedstawiono nowości dotyczące problemów, z którymi gastroenterolodzy i interniści często spotykają się w codziennej praktyce.

JAKOŚĆ W ENDOSKOPII

Już wcześniej wykazano, że niedobór snu, który może być następstwem nieprzespania jednej nocy jak również przerywania snu, obniża sprawność poznawczą i psychomotoryczną, jest ekwiwalentem intoksykacji etanolem oraz upośledza jakość wykonywanych procedur chirurgicznych [1]. Wyniki badań przeprowadzonych z udziałem rezydentów chirurgii wykazały, że niedobór snu spowodowany potrzebą nocnej interwencji upośledza sprawność wykonywania zabiegów na symulatorach do nauki operacji laparoskopowych [2].

Mark E. Benson i wsp. postanowili zbadać, czy niedoboru snu ma wpływ na jakość przesiewowej kolonoskopii, a wyniki tego badania przedstawili na tegorocznym DDW [3]. Próbę przeprowadzono w dużym ośrodku akademickim, oceniając sprawność 12 gastroenterologów, którzy wykonywali przesiewowe kolonoskopie. Porównywano wyniki endoskopii w zależności od tego, czy badania były wykonywane po dyżurze bez nocnych interwencji, po dyżurze z nocną interwencją między godziną 20.00 a 8.00 (zaburzenie snu — nieprzespana noc) w nocy poprzedzającej wykonywanie kolonoskopii lub po nocy przespanej w domu. Do badania włączono pacjentów przeciętnego ryzyka i porównano wyniki kolonoskopii grupy kontrolnej — wykonanych przez wypoczętych endoskopistów z 447 kolonoskopiami wykonanymi po dyżurze bez pilnych interwencji nocnych oraz 126 kolonoskopiami wykonanymi po dyżurze, na którym poprzedniej nocy wykonywano pilne procedury. Odsetki osiągnięcia kątnicy nie różniły się między badanymi grupami i wynosiły około 100%. Również czas osiągnięcia kątnicy nie różnił się w badanych grupach dyżurujących gastroenterologów —

8,7 v. 8,7 min. Stwierdzono natomiast różnicę w czasie wycofywania aparatu z jelita. Endoskopiści po dyżurze — niezależnie od nocnych interwencji, wycofywali aparat przez około 16 minut, podczas gdy „wypoczęty” endoskopista robił to w czasie około 14 minut. Pomimo dłuższego czasu wycofywania aparatu z jelita, zmęczeni gastroenterolodzy (z niedoborem snu) wykrywali gruczolaki średnio w 30% kolonoskopii, podczas gdy ci sami, lecz wypoczęci lekarze — w 41% kolonoskopii. Im dłuższy czas upływał od zakończenia dyżuru z nocnymi pilnymi interwencjami, tym odsetek wykrywanych w czasie kolonoskopii gruczolaków był mniejszy i w godzinach popołudniowych wynosił już tylko 21%. Na podstawie uzyskanych wyników, badacze wysnuli następujące wnioski: 1) pomimo dłuższego czasu wycofywania endoskopu, niedobór snu poprzedniej nocy był przyczyną znacznego — o 24%, obniżenia wskaźnika wykrywania gruczolaków (ADR, *adenoma detection rate*); 2) dyżurowanie „pod telefonem” bez interwencji nocnych nie wpływa na ADR; 3) każdy endoskopista musi być świadom negatywnego wpływu zaburzonego snu oraz zmęczenia na jakość badania przesiewowego i odpowiednio zmienić rozkład planowanych badań.

Stosowanie sedacji propofolem podawanym przez asystenta endoskopowego, pod nadzorem endoskopisty (EDNAPS, *Endoscopist Directed Nurse Administration of Propofol Sedation*) budzi kontrowersje i do tej pory było oceniane głównie w ośrodkach o niższym poziomie referencji. Na DDW 2013, Marie Ooi i wsp. przedstawili wyniki dotyczące chorobowości i śmiertelności związanej z endoskopiami przeprowadzanymi z EDNAPS, w ośrodku o najwyższym poziomie referencji [4]. Było to badanie prospektywne, przeprowadzone w latach 2004–2012. W analizie jego wyników uwzględniono wskaźniki demograficzne, wskaźnik ASA (*American Society of Anaesthesiologists*), wskazania do procedury i jej wyniki. W ciągu 9 lat trwania badania, z użyciem EDNAPS przeprowadzono łącznie 33 539 endoskopii (16 393 gastroskopii i 17 146 kolonoskopii) u 27 989 pacjentów. Zakres stosowanych dożylnie dawek leków wynosił — midazolam: 0–5 mg, fentanyl: 0–100 mcg i propofol: 10–420 mg. Zespół „reanimacyjny” (*medical emergency team*) wzywano łącznie 23 razy (18 gastroskopii i 5 kolonoskopii) u 19 mężczyzn i 3 kobiet; 14 pacjentów szpitala i 8 pacjentów ambulatoryjnych; średni wiek 61,6 roku (zakres 28–84). Wskaźniki

ASA pacjentów, do których wzywano zespół „reanimacyjny”, wynosiły: II (n = 5), III (n = 14), IV (n = 2) i I (n = 1). Wskazaniami do „powikłanych” gastrokopii było krwawienie z przewodu pokarmowego (n = 11; 8 żylakowe, 3 nieżylakowe), dysfagia (n = 5), usuwanie rurek do odżywiania (PEG, *percutaneous endoscopic gastrostomy*) (n = 1), dyspepsja (n = 1). Wskazaniami do „powikłanych” kolonoskopii było krwawienie z odbytnicy (n = 3), anemia (n = 1) i rodzinny wywiad raka jelita grubego (n = 1). Wszystkie wezwania zespołu „reanimacyjnego” do chorych z gastrokopią wiązały się z obniżeniem saturacji tlenem (zakres saturacji O₂: 51–86%). Wśród chorych z kolonoskopią, przyczyną wezwań tego zespołu była obniżona saturacja tlenem (n = 1) i hipotensja (skurczowe ciśnienie krwi < 90 mm Hg), która ustąpiła po nawodnieniu dożylnym (n = 4); 15/23 chorych, włączając wszystkich pacjentów, u których wykonywano kolonoskopię, w pełni odzyskało stabilność krążeniowo-oddechową i pozostało na oddziale lub wypisano ich do domu. W grupie z gastrokopią, 7 pacjentów (6 z krwawieniami i 1 z usuwaniem PEG) intubowano i przeniesiono na oddziału intensywnej terapii (OIT). Spośród pacjentów intubowanych – dwóch chorych zmarło. Jeden zgon zanotowano u chorego z ASA III (57 lat, krwawienie z żylaków przełyku oraz niezdiagnozowany wcześniej rak wątroby) i drugi zgon u chorego z ASA IV (86 lat, smoliste stolce, rak żołądka z przerzutami do płuc – leczony paliatywnie; zmarł po 8 dniach). Na podstawie wyników badania tej ogromnej populacji pacjentów wysnuto następujące wnioski: 1) w ośrodkach trzeciego stopnia referencji EDNAPS jest bardzo bezpieczna u pacjentów z ryzykiem małym do umiarkowanego (ASA ≤ 2) poddawanych gastrokopii i kolonoskopii; 2) wyniki tego badania potwierdzają wcześniejsze obserwacje wskazujące na większe ryzyko analgosedacji u pacjentów poddawanych gastrokopii niż ma to miejsce w przypadku kolonoskopii; 3) szczególnie wysokie ryzyko dekompensacji krążeniowo-oddechowej występuje u pacjentów z wysokim wskaźnikiem ASA, poddawanych pilnej endoskopii z powodu krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Tematyce bezpieczeństwa sedacji propofolem, przeprowadzanej bez uczestnictwa anestezjologa dedykowano również kolejne badanie. Wiadomo, że dawkowanie anestetyków uwarunkowane jest masą ciała i otyłością oraz że częstość powikłań związanych z sedacją jest większa u osób otyłych. Dostępne wyniki

badania sugerują, że propofol można bezpiecznie stosować również u osób otyłych [5].

Na tegorocznym DDW, Iyad M. Subei i wsp. ocenili bezpieczeństwo sedacji propofolem pod kierunkiem endoskopisty (EDPA, *Endoscopists Directed Propofol Administration*) w zależności od wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) [6]. Była to retrospektywna analiza 1660 pacjentów (916 mężczyzn i 744 kobiet), w wieku 15–70 lat; wszyscy ze wskaźnikami ASA I lub II, poddawanych procedurom endoskopowym. Należy podkreślić, że wszyscy pacjenci byli stale monitorowani – pulsoksymetria i ciśnienie tętnicze – w czasie procedury oraz w okresie pozabiegowym (do momentu odzyskania pełnej świadomości i reaktywności). Zespoły wykonujące endoskopię z sedacją propofolem (endoskopiści i ich asystenci) przeszli specjalistyczne szkolenie z zakresu sedacji zakończone certyfikatem. W czasie każdej endoskopii obecna była osoba z certyfikatem ACLS (*Advanced Cardiac Life Support*). Wszystkim pacjentom profilaktycznie, w ciągły sposób podawano O₂ (2–5 l/s) przez cewnik nosowy. W zależności od BMI, pacjentów podzielono na: Grupa I – BMI < 25 (472 pacjentów – 28,4%); Grupa II – BMI 25–29,9 (497 pacjentów – 29,9%); Grupa III – BMI 30–35 (416 pacjentów – 25%) oraz Grupa IV – BMI > 35 (275 pacjentów – 15,6%). Wszyscy pacjenci bardzo dobrze tolerowali sedację i procedury endoskopowe. Nie stwierdzono poważnych powikłań ani zgonów; u trzech pacjentów saturacja O₂ spadła < 85%, co wymagało przerwania procedury i zastosowania wentylacji O₂ przez maskę; u wszystkich pacjentów saturacja O₂ powróciła do normy po kilku minutach, bez potrzeby intubacji tchawicy. Dwóch z nich było z grupy I i jeden z grupy II; nie było takich powikłań w grupach III i IV. Dawki propofolu na pacjenta w poszczególnych grupach były podobne (Grupa I: 82,5 mg, SD [*standard deviation*] 57,8; Grupa II: 80,6 mg, SD 57,8; Grupa III: 87,9 mg, SD 50,9; Grupa IV: 85,7 mg, SD 45). Na podstawie uzyskanych wyników badacze wysnuli następujące wnioski: 1) sedacja EDPA jest bardzo bezpieczna i skuteczna u pacjentów z różnym BMI; 2) we wszystkich grupach BMI, procedury można wykonać z użyciem niemal takiej samej dawki propofolu; 3) w doświadczonych rękach, EDPA jest skuteczna i oszczędza koszty nawet u otyłych pacjentów. Potrzebne są dalsze badania w celu potwierdzenia tych obserwacji.

Zagadnienie sedacji propofolem przeprowadzanej bez udziału anestezjologa, w czasie

endoskopii, ma bardzo duże znaczenie praktyczne. Stale rośnie liczba dowodów na to, że ta procedura przeprowadzana w odpowiednich warunkach i przez wyszkolony zespół — jest bardzo bezpieczna. Przemawiają za tym, między innymi, wyniki ostatnich badań wykonanych na dużych populacjach pacjentów, przedstawione na DDW 2013. Ponadto, zasady przeprowadzania sedacji propofolem, bez udziału anestezjologa propagowane są w formie wytycznych europejskich przygotowanych wspólnie przez *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE), *European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates* (ESGENA) oraz *European Society of Anaesthesiology* (ESA) [7]. Wykonywana według tych wytycznych, sedacja propofolem bez udziału anestezjologa, w czasie endoskopii, jest bardzo bezpieczna i aktualnie stosowana w wielu krajach europejskich. Wśród tych krajów nie ma niestety Polski i uważam, że nadszedł czas, aby to zmienić.

KRWAWIENIE Z DOLNEGO ODCINKA PRZEWODU POKARMOWEGO (DOPP)

Od wielu lat, przedmiotem dyskusji pozostaje czas (tryb) wykonywania kolonoskopii u pacjentów z krwawieniem z dolnego odcinka przewodu pokarmowego (DOPP). Jak dotąd, niewiele było badań analizujących ten problem. Na DDW 2013 bardzo ciekawe wyniki badania dotyczącego tego zagadnienia przedstawili Sravanthi Parasa i wsp. [8]. Zbadano kohortę 143 489 pacjentów hospitalizowanych w 2009 r. z głównym rozpoznaniem krwawienia z DOPP. Z tej ogromnej grupy chorych, 1587 (1,1%) pacjentów z krwawieniem z DOPP zmarło w czasie hospitalizacji. Okazało się, że niezależnymi predyktorami śmierci w szpitalu były, przede wszystkim: choroby współistniejące (OR [odds ratio] = 3,0; 95%CI 2,25–3,98) oraz zaburzenia krzepnięcia krwi (OR = 3,89; 95%CI 2,32–6,54). Płeć żeńska zmniejszała ryzyko śmierci (OR = 0,69; 95%CI 0,47–0,99). Natomiast, wykonanie kolonoskopii w ciągu 24 godz. nie zmniejszało ryzyka śmierci (OR = 1,05; 95%CI 0,69–1,58).

Podobne wnioski, dotyczące czasu (trybu) wykonywania kolonoskopii u pacjentów z krwawieniem z DOPP wynikają również z innego badania. Mazen Albeldawi i wsp. retrospektywnie ocenili przypadki ostrego krwawienia z DOPP zanotowane w 2011 r. [9]. Pacjentów podzielono na grupy z pilną (< 24 godz.) i planową (> 24 godz.) kolonoskopia,

w zależności od czasu wykonania tego badania po przyjęciu chorego na OIT. W analizie wyników brano pod uwagę także stosowane leki: aspiryna, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki antyagregacyjne. Łącznie, 57 pacjentom z podejrzeniem krwawienia z DOPP wykonano kolonoskopię — w tym 24 w trybie pilnym. Pacjenci, którym wykonano pilną endoskopię częściej byli niestabilni hemodynamicznie ($p = 0,019$) lub wymagali transfuzji krwi ($p = 0,003$). Nie było istotnych różnic (kolonoskopia pilna v. planowa) w długości czasu trwania hospitalizacji, wczesnym nawrocie krwawienia lub potrzebie dodatkowych interwencji diagnostycznych i terapeutycznych. Pacjenci, którzy wymagali transfuzji krwi ($n = 27$) częściej byli kobietami ($p = 0,016$) i cukrzykami ($p = 0,015$); 14 pacjentów krwawiło ponownie, najczęściej 2 dni (mediana) po kolonoskopii. U chorych niestabilnych hemodynamicznie było większe ryzyko ponownego krwawienia (HR 3,8 [95%CI 1,06–13,7]), częstsza potrzeba angiografii (HR 9,8 [95%CI 1,8–54,1]) lub zabiegu chirurgicznego (HR 13,5 [95%CI 3,2–56,5]); chorzy ci mieli wydłużony czas hospitalizacji (HR 1,1 (95%CI 1,05–1,2)).

Z obu przedstawionych badań na temat chorych z podejrzeniem ostrego krwawienia z DOPP wynika, że ważniejsze od pilnej kolonoskopii jest wyrównywanie zaburzeń krzepnięcia i leczenie chorób towarzyszących. Pilna kolonoskopia — w porównaniu z planową kolonoskopia, nie wpływa na długość hospitalizacji, odsetek wczesnych nawrotów krwawienia oraz potrzebę dodatkowych interwencji diagnostyczno-terapeutycznych. Pacjenci niestabilni hemodynamicznie mają większe ryzyko nawrotu krwawienia, dodatkowych interwencji (angiografia lub operacja) i dłużej pozostają w szpitalu.

KRWAWIENIE Z GÓRNEGO ODCINKA PRZEWODU POKARMOWEGO

W leczeniu nieżyłakowych krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego (GOPP), oprócz zabiegów endoskopowych, bardzo ważną rolę odgrywa terapia inhibitorami pompy protonowej (PPI, *proton pump inhibitors*). W leczeniu PPI, kluczowe znaczenie ma jak najdłuższe utrzymywanie w żołądku $\text{pH} > 6$, co stwarza odpowiednie warunki dla hemostazy płytkowej i osoczowej, prowadząc do wytworzenia stabilnego skrzepu [10]. Nadal jednak trwa, i pozostaje nierozstrzygnięta, dyskusja na temat wielkości dawki oraz sposobu podawania PPI u pacjentów z nieżyłakowymi

krwawieniami z GOPP [11]. Efekt określonej dawki PPI na wydzielanie żołądkowe zależy również od tempa metabolizowania tego leku w wątrobie przez izoenzymy cytochromu P450: CYP2C19 i CYP3A4. Kombinacje poszczególnych alleli tworzą genotypy kodujące białka enzymatyczne, których aktywności świadczą o przynależności do konkretnego fenotypu metabolizmu PPI przez cytochrom P450 CYP2C19 w wątrobie. Aktualnie wyróżnia się następujące fenotypy: brak lub nieznaczna aktywność enzymatyczna (PM, *poor metabolizer*), mała aktywność enzymatyczna (IM, *intermediate metabolizer*), normalna aktywność enzymatyczna (EM, *extensive metabolizer*), wysoka aktywność enzymatyczna (UM, *ultra-rapid metabolizer*). W populacjach azjatyckich dominują fenotypy PM, a wśród rasy kaukaskiej — EM, której przedstawiciele wymagają znacznie większych dawek PPI w celu uzyskania w żołądku $\text{pH} > 6$. Na DDW 2013, Adam Chwieńsko i wsp. przedstawili wyniki badania, które pokazuje efekty różnych dawek PPI na pH w żołądku, u chorych z nieżylakowym krwawieniem z GOPP [12]. Do badania włączono prospektywnie 50 chorych (18 K, 32 M; w wieku 23–89 lat). Po uzyskaniu skutecznej hemostazy metodą endoskopową, rozpoczynano trwającą 72 godz. rejestrację wewnątrzżołądkowego pH . Pootrzymaniu, wstępnego dożylnego bolusa 80 mg omeprazolu, chorzy byli randomizowani do grupy z bolusami 40 mg co 12 godz. lub grupy otrzymującej ciągły wlew omeprazolu w dawce 8 mg/godz. przez 72 godz. Ponadto, u chorych badano zakażenie *H. pylori* (szybki test urazowy + antygen w kale) oraz określano warianty alleli CYP2C19 (*2, *3, *17) — za pomocą *real-time* PCR (*polymerase chain reaction*). Okazało się, że dożylny bolus 80 mg omeprazolu wywołuje bardzo szybki wzrost pH w żołądku, które już po 30–60 minutach osiągało wartości $\text{pH} > 6$. W czasie 72 godz. obserwacji, $\text{pH} > 6$ dłużej utrzymywało się w grupie leczonej ciągłym, dożylnym wlewem omeprazolu, w porównaniu z grupą leczoną dożylnymi bolusami omeprazolu — 40 mg co 12 godz. (mediana % czasu rejestracji z $\text{pH} > 6$, odpowiednio — 98,7% v. 64,5%, $p = 0,008$). W odniesieniu do polimorfizmu CYP2C19, żaden z badanych pacjentów nie posiadał kombinacji alleli odpowiadającej fenotypowi PM. Pięciu chorych miało genotyp odpowiadający IM, 22 — EM i 23 — UM. Okazało się, że przy tak wysokich dawkach PPI w obu badanych grupach, genotypy nie wpływały w istotny sposób na uzyskiwane wartości pH w żołądku. Potwierdzono natomiast, znaną

już wcześniej zależność, że infekcja *H. pylori* koreluje z szybszym i większym wzrostem żołądkowego pH . Na podstawie uzyskanych wyników wysnuto wniosek, że w polskiej populacji chorych z nieżylakowym krwawieniem z GOPP, ciągły dożylny wlew omeprazolu (w dawce 8 mg/godz.) zapewnia lepszą kontrolę pH w żołądku niż dożylny bolus 40 mg tego leku co 12 godzin.

ZAKAŻENIE *HELICOBACTER PYLORI*

W ostatniej dekadzie, z powodu rosnącej oporności na klarytromycynę i metronidazol, skuteczność tradycyjnych terapii eradykacyjnych zmniejsza się w wielu krajach. W dążeniu do poprawy skuteczności terapii eradykacyjnych widoczne są dwa nurty — poszukiwanie nowych antybiotyków lub udoskonalanie terapii już istniejących. Sugeruje się, że zwiększenie dawki PPI oraz wydłużenie terapii do 14 dni może zwiększyć skuteczność potrójnej terapii eradykacyjnej o 5–10%. Na tegorocznym DDW przedstawiono wyniki badania skuteczności zmodyfikowanych terapii eradykacyjnych. Javier Molina-Infante i wsp. zbadali skuteczność takich terapii w dwóch regionach Europy — Estremadura w Hiszpanii oraz Neapol we Włoszech, z podobnie wysoką (ok. 20%) opornością *H. pylori* na klarytromycynę oraz odsetkami eradykacji poniżej 80% dla 10-dniowej terapii sekwencyjnej i poniżej 90% dla 10-dniowej terapii jednoczesnej [13]. Było to wieloośrodkowe badanie prospektywne, randomizowane (1:1); kolejnych pacjentów zakażonych *H. pylori*, nieleczonych wcześniej, włączano do grupy z „zoptymalizowaną terapią jednoczesną”: omeprazol 40 mg 2 × dziennie, amoksycylina 1 g 2 × dziennie, klarytromycyna 500 mg 2 × dziennie i metronidazol/tynidazol 500 mg 2 × dziennie przez 14 dni lub z „terapią hybrydową”: omeprazol 40 mg 2 × dziennie i amoksycylina 1 g 2 × dziennie przez 14 dni, dodając klarytromycynę 500 mg 2 × dziennie i metronidazol/tynidazol 500 mg 2 × dziennie przez ostatnie 7 dni. Do badania włączono 341 pacjentów (Hiszpania $n = 258$, Włochy $n = 83$); 327 ukończyło badanie, a 95% (310/327) pacjentów w pełni poddało się terapii. W obliczeniach metodą *per-protocol* eradykację w terapii hybrydowej i jednoczesnej uzyskano odpowiednio u 91% (95%CI 87–96) v. 95% (95%CI 92–99), $p = 0,13$. Odpowiednie wskaźniki dla terapii *intention-to-treat* wynosiły 90% (95%CI 87–96) v. 92% (95%CI 91–98), $p = 0,44$. Stwierdzono następującą oporność na

antybiotyki: klarytromycyna = 22% (15/68) (Włochy 24%, Hiszpania 20,5%); klarytromycyna + metronidazol = 8,8%. W odniesieniu do oporności *H. pylori*, odsetki eradykacji dla obu terapii wyniosły 100% dla szczepów opornych na klarytromycynę i wrażliwych na metronidazol ($n = 9$). Natomiast odsetki eradykacji szczepów z podwójną opornością wyniosły: 33% (1/3) w hybrydowej i 100% (3/3) w terapii jednoczesnej. Objawy niepożądane występowały u 47% pacjentów (45% hybrydowa v. 54% jednoczesna; $p = 0,07$). Najczęściej stwierdzano metaliczny smak (39%), ból brzucha/nudności (24%) i biegunkę (20%). Na podstawie uzyskanych wyników wysnuto następujące wnioski: 1) obie zoptymalizowane terapie — jednoczesna i hybrydowa uzyskały ponad 90-procentowe wskaźniki eradykacji *H. pylori*, w populacjach z opornością na klarytromycynę powyżej 20%; 2) terapia jednoczesna była bardzo skuteczna wobec szczepów z podwójną opornością — na klarytromycynę i metronidazol; 3) lepiej tolerowana była terapia hybrydowa. Omówiona praca świadczy o tym, że lepsze wyniki eradykacji *H. pylori* można uzyskać poprzez niewielkie modyfikacje istniejących już od dawna terapii. W tym przypadku zastosowano dwie zmiany — podwojono dawkę PPI oraz wydłużono czas terapii do 14 dni. Wiadomo że *H. pylori* może przeżyć w szerokim zakresie pH, lecz rozmnaża się w przedziale pH 6,0–8,0. Dlatego też, aby aktywne tylko wobec rozmnażających się bakterii antybiotyki — amoksycylina i klarytromycyna mogły zadziałać, niezbędne jest dołączanie PPI do terapii eradykacyjnej [14]. Oczywiście stał się więc fakt, że im silniej PPI zahamuje wydzielanie kwasu w żołądku, tym skuteczniejsza będzie eradykacja *H. pylori*. Ponadto, zahamowanie wydzielania kwasu zwiększa biodostępność antybiotyków w żołądku, co prowadzi do podwyższenia ich stężenia w błonie śluzowej żołądka. Wydłużenie czasu utrzymywania w żołądku pH > 6 zwiększa szansę na przejście bytujących tam szczepów *H. pylori* w fazę rozmnażania, czyniąc je wrażliwymi na amoksycylinę. Wiadomo również, że oporność *H. pylori* na metronidazol można przełamać zwiększając dawkę tego leku i czas leczenia.

MIKROFLORA PRZEWODU POKARMOWEGO A FUNKCJA MÓZGU

W ostatnich latach zaczynamy odkrywać złożoność ludzkich mikrobiomów oraz znaczenie mikroflory przewodu pokarmowego

dla zdrowia i choroby człowieka. Na DDW 2013 zagadnieniom tym dedykowanych było kilka sesji. Szczególnie ciekawa była sesja poświęcona wpływowi mikroflory jelitowej na funkcje układu nerwowego i mózgu. W tej sesji Prashanth Setty i wsp., przedstawili wyniki badania doświadczalnego dotyczącego wpływu flory jelitowej na uczenie się i pamięć [15]. W świetle jelita, bakterie redukujące siarkę (SRB, *sulfur-reducing bacteria*) zaliczane do flory probiotycznej, oprócz wielu innych związków wytwarzają również toksyczny gaz — siarkowodor (H_2S). Ważnym jelitowym SRB jest *Desulfovibrio vulgaris* (*D. vulgaris*). W świetle jelita, wodór pochodzi z fermentacji cukrów przez bakterie. Na podstawie skutków wypadków przemysłowych wykazano, że ekspozycja na duże stężenie H_2S upośledza pracę mózgu u ludzi. Wpływ na mózg (upośledzenie uczenia się) wykazano także u zwierząt doświadczalnych wdychających H_2S . W obecnym badaniu sprawdzono hipotezę, czy SRB mogą upośledzić uczenie się i pamięć. Osiemnaście myszy badano przy pomocy urządzenia sprawdzającego uczenie się i pamięć zwierząt, po podaniu im do przewodu pokarmowego (sondą ze strzykawką) jednego z trzech roztworów: 1) sól fizjologiczna (Kontrola); 2) *D. vulgaris* (1×10^9) + laktuloza i mannitol — jako cukry fermentujące (SRB), lub 3) zabite *D. vulgaris* (1×10^9) + laktuloza i mannitol (zabite SRB). Średnia odsetka błędów w dwóch biegach w urządzeniu doświadczalnym była znacznie wyższa u myszy z SRB (133% i 56%) niż w grupie kontrolnej (25% i 0%) ($p < 0,05$). Czas spędzony w urządzeniu był dłuższy u myszy z SRB ($28,0 \pm 7,2$ s) niż kontrolnych ($15,0 \pm 8,2$ s) ($p < 0,05$). Wyniki uzyskane po podawaniu do przewodu pokarmowego zabitych SRB nie różniły się od grupy kontrolnej. Na podstawie uzyskanych wyników wywnioskowano, że procesy uczenia się i pamięci są upośledzane przez żywe SRB bytujące w jelicie myszy.

Wyniki ostatnich badań sugerują, że zmiany flory jelitowej wpływają na odruchy jelitowo-mózgowe oraz pracę mózgu u gryzoni. Zmiany flory jelitowej u ludzi następują w wyniku antybiotykoterapii lub przyjmowania probiotyków. Wyniki badań u zwierząt nie zawsze przekładają się bezpośrednio na ludzi. Tym razem jest jednak inaczej. W tym samym czasie, w którym odbywał się tegoroczny DDW, opublikowana została przełomowa praca wykazująca, że flora probiotyczna ma wpływ na układ nerwowy człowieka [16]. Kon-

kretnie, w tej pracy badano, czy spożywanie przez zdrowe kobiety sfermentowanego mleka z probiotykami (FMPP, *fermented milk product with probiotic*) przez 4 tygodnie zmienia aktywność ich mózgu. Zdrowe kobiety włączono do następujących grup: FMPP (n = 12), niefermentowane produkty mleczne (n = 11, Kontrola), normalna dieta — bez interwencji (n = 13). Sfermentowane mleko z probiotykami zawierało *Bifidobacterium animalis subsp Lactis*, *Streptococcus thermophiles*, *Lactobacillus bulgaricus* i *Lactococcus lactis subsp Lactis*. Wykonywano badanie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) mózgu przed i po interwencji dietetycznej w celu obrazowania odpowiedzi na zadania emocjonalne. Okazało się, że spożywanie FMPP wywoływało zmniejszenie odpowiedzi „zadaniowej” sieci czynnościowej w korze mózgu związanej z aktywnością afektywną,

trzewno-sensoryczną i somato-sensoryczną. Zmiany w podstawowej aktywności mózgu w spoczynku wskazywały, że spożywanie FMPP było skojarzone ze zmianami funkcji śródmózgowia. Na podstawie uzyskanych wyników wywnioskowano, że spożywanie przez zdrowe kobiety (przez 4 tygodnie) sfermentowanych produktów mlecznych z probiotykami, zmienia funkcję regionów mózgu kontrolujących centralne przetwarzanie emocji i uczucia.

Wynik tego badania pokazuje jak potężnym orężem są probiotyki i jak niewiele jeszcze wiemy na temat interakcji mikroflory jelitowej z naszym organizmem. Wyniki tego i innych badań na temat mikrobiomu przewodu pokarmowego człowieka nakazują większą ostrożność i wstrzeźliwość w stosowaniu probiotyków, do czasu, gdy lepiej poznamy ich wpływ na ludzki organizm.

1. Luyster F.S., Strollo P.J. Jr., Zee P.C., Walsh J.K. Sleep: a health imperative. *Sleep* 2012; 35: 727–734.
2. Eastridge B.J., Hamilton E.C., O'Keefe G.E. i wsp. Effect of sleep deprivation on the performance of simulated laparoscopic surgical skill. *Am. J. Surg.* 2003; 186: 169–174.
3. Benson M.E., Grimes I.C., Gopal D.V. i wsp. Influence of previous night call and sleep deprivation on screening colonoscopy quality. *Gastrointest. Endosc.* 2013; 77: AB145–AB146.
4. Ooi M., Chambers S., Thomson A. Morbidity and mortality of endoscopist directed nurse administration of propofol sedation (EDNAPS) in a tertiary referral center. *Gastrointest. Endosc.* 2013; 77: AB176–AB177.
5. Wani S., Azar R., Hovis C.E. i wsp. Obesity as a risk factor for sedation-related complications during propofol-mediated sedation for advanced endoscopic procedures. *Gastrointest. Endosc.* 2011; 74: 1238–1247.
6. Subei I.M., Al Mahdi A.R., Al-Subee O. Endoscopists directed propofol administration (EDPA) in all BMI groups: safe and effective. *Gastrointest. Endosc.* 2013; 77: AB78.
7. Dumonceau J.M., Riphaus A., Aparicio J.R. i wsp. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates, and the European Society of Anaesthesiology Guideline: Non-anesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy. *Endoscopy* 2010; 42: 960–974.
8. Parasa S., Balasubramanian G., Chowdhury A., Olden K. Timing of colonoscopy and outcomes among hospitalized patients with lower gastrointestinal bleeding — a population based study. *Gastrointest. Endosc.* 2013; 77: AB161–AB162.
9. Albeldawi M., Ha D., Peresh P. i wsp. Utility of urgent colonoscopy in acute lower gastrointestinal bleeding: a single center experience. *Gastrointest. Endosc.* 2013; 77: AB447.
10. Green F.W. Jr., Kaplan M.M., Curtis L.E., Levine P.H. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology* 1978; 74: 38–43.
11. Neumann I., Letellier L.M., Rada G. i wsp. Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013 Jun 12;6:CD007999. [Epub ahead of print].
12. Chwieśko A., Charkiewicz R., Nikliński J. i wsp. Influence of CYP2C19 genetic polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection on efficacy of omeprazole treatment in patients with nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding: a prospective, randomized clinical study. *Gastroenterology* 2013; 144: S-506.
13. Molina-Infante J., Romano M., Bermejo M.F. i wsp. 14-day, high-dose acid suppression, non-bismuth quadruple therapies (hybrid vs. concomitant) for *Helicobacter pylori* infection: a randomized trial. *Gastroenterology* 2013; 144: S-53.
14. Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59: 1143–1153.
15. Setty P., Ritz N.L., Barton L.L., Lin H.C. Learning or memory is impaired by live but not killed sulfate-reducing bacteria. *Gastroenterology* 2013; 144: S-87.
16. Tillisch K., Labus J., Kilpatrick L. i wsp. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 2013; 144: 1394–1401.

Piśmiennictwo